

PCT

世界知的所有権機関

国際事務局

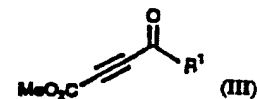
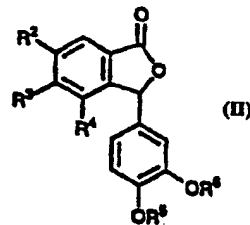
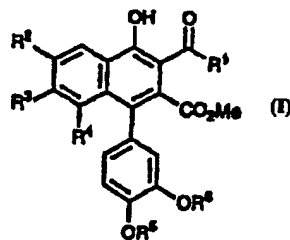


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 C07C 69/94, 67/347	A1	(11) 国際公開番号 WO 94/24087 (43) 国際公開日 1994年10月27日(27.10.94)
(21) 国際出願番号 PCT/JP94/00612 (22) 国際出願日 1994年4月12日(12. 04. 94) (30) 優先権データ 特願平5/89944 1993年4月16日(16. 04. 93) JP (71) 出願人(米国を除くすべての指定国について) 塩野義製薬株式会社(SHIONOGI & CO., LTD.)(JP/JF) 〒541 大阪府大阪市中央区道修町三丁目1番8号 Osaka, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人(米国についてのみ) 森 幸雄(MORI, Sachio)(JP/JF) 〒659 兵庫県芦屋市新浜町2番3-906 Hyogo, (JP) 武智正三(TAKECHI, Shozo)(JP/JF) 〒577 大阪府東大阪市森河内西2丁目24-22-302 Osaka, (JP) 木田士郎(KIDA, Shiro)(JP/JF) 〒532 大阪府大阪市淀川区東三国3丁目9-12-712 Osaka, (JP) (74) 代理人 弁理士 青山 稔, 外(AOYAMA, Tamotsu et al.) 〒540 大阪府大阪市中央区城見1丁目3番7号 IMPビル 青山特許事務所 Osaka, (JP)	(81) 指定国 AU, CA, CN, JP, KR, US, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). 添付公開書類 国際調査報告書	

(54) Title : PROCESS FOR PRODUCING LIGNAN COMPOUND

(54) 発明の名称 リグナン系化合物の製造方法



(57) Abstract

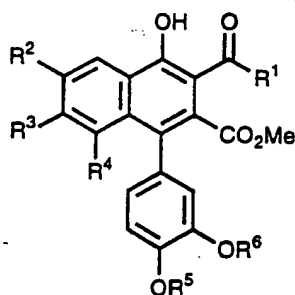
A process for regioselectively producing a lignan compound of general formula (I) by reacting a lactone compound of general formula (II) with a compound of the formula: R^7Cl (R^7 being a tri(lower alkyl)silyl group) in the presence of a base, effecting the addition reaction of an acetylene compound of general formula (III) with the resultant compound, and reducing the product. In said formulas R^1 represents alkyl, cycloalkyl, cycloalkyl-lower alkyl, aralkyl, etc.; R^2 and R^3 each represent lower alkoxy, etc.; R^4 represents lower alkyl or hydrogen; and R^5 and R^6 each represent lower alkyl.

(57) 要約

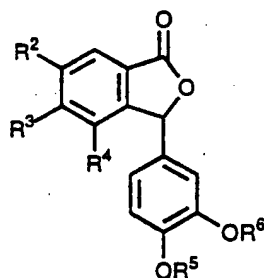
位置選択的にリグナン系化合物を製造するための方法に関する。

詳細には、式(II)で示されるラクトン化合物を塩基の存在下に式： R^7

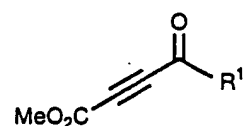
C1 [式中、 R^7 はトリ低級アルキルシリル基である] で示される化合物と反応させ、次に式(III)で示されるアセチレン化合物を付加させ、次いで還元して式(I)で示される化合物を製造する方法を提供する。[式中、 R^1 はアルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキル低級アルキル基、アラルキル基等、 R^2 及び R^3 は個別に低級アルコキシ基等、 R^4 は低級アルコキシ基又は水素、 R^5 及び R^6 は個別に低級アルキル基]



(I)



(II)



(III)

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AM	アルミニウム	CZ	チェコ共和国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NZ	ニュージーランド
AT	オーストリア	DE	ドイツ	KR	大韓民国	PL	ポーランド
AU	オーストラリア	DK	デンマーク	KZ	カザフスタン	PT	ポルトガル
BB	バルバドス	EE	エストニア	LI	リヒテンシュタイン	RO	ルーマニア
BE	ベルギー	ES	スペイン	LK	スリランカ	RU	ロシア連邦
BF	ブルキナ・ファソ	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SD	スーダン
BG	ブルガリア	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SE	スウェーデン
BJ	ベナン	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SI	スロベニア
BR	ブラジル	GB	イギリス	MC	モナコ	SK	スロヴァキア共和国
BY	ベラルーシ	GE	グルジア	MD	モルドバ	SN	セネガル
CA	カナダ	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TD	チャド
CF	中央アフリカ共和国	GR	ギリシャ	ML	マリ	TG	トーゴ
CG	コンゴ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TJ	タジキスタン
CH	スイス	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	TT	トリニダード・トバゴ
CI	コート・ジボアール	IT	イタリア	MW	マラウイ	UA	ウクライナ
CM	カメルーン	JP	日本	NE	ニジェール	US	米国
CN	中国	KE	ケニア	NL	オランダ	UZ	ウズベキスタン共和国
CS	チェコスロヴァキア	KG	キルギスタン	NO	ノルウェー	VN	ベトナム

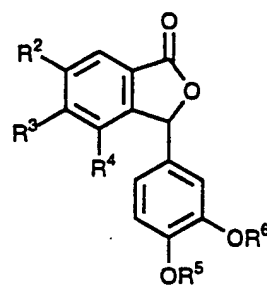
明 細 書

リグナン系化合物の製造方法

本発明はリグナン系化合物の新規な製造方法に関する。より詳細には、本発明は、アリールケトン鎖又はアルキルケトン鎖を有するリグナン系化合物の製造方法であって、ディールス・アルダー反応を利用することを特徴とする該リグナン系化合物の製造方法に関する。

リグナン系化合物は動脈硬化症、特にアテローム性動脈硬化症の処置に有用な化合物であり、本出願人により種々の化合物が開示されている(特開平5-310634、WO93/08155)。

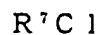
本発明は、式(II)：



(II)

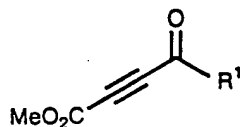
[式中、R² 及びR³ は個別に低級アルコキシ基であるか、又はR² 及びR³ は一緒になってアルキレンジオキシ基を形成するものであり、R⁴ は低級アルコキシ基又は水素であり、R⁵ 及びR⁶ は個別に低級アルキル基である]

で示されるラクトン化合物を塩基の存在下に式：



[式中、 R^7 はトリ低級アルキルシリル基である]

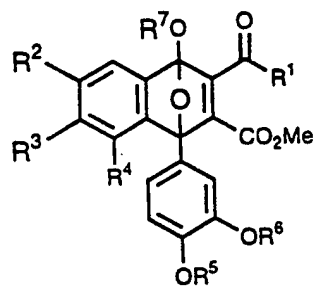
で示される化合物と反応させ、次に得られた化合物に式(III)：



(III)

[式中、 R^1 はアルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキル低級アルキル基、アラルキル基、又は置換基を有してもよいアリール基である]

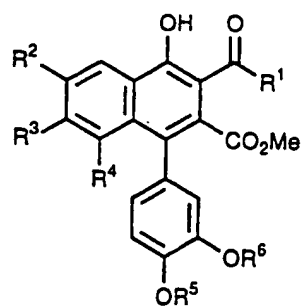
で示されるアセチレン化合物を付加させて式(IV)：



(IV)

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及び R^7 は前記と同意義である]

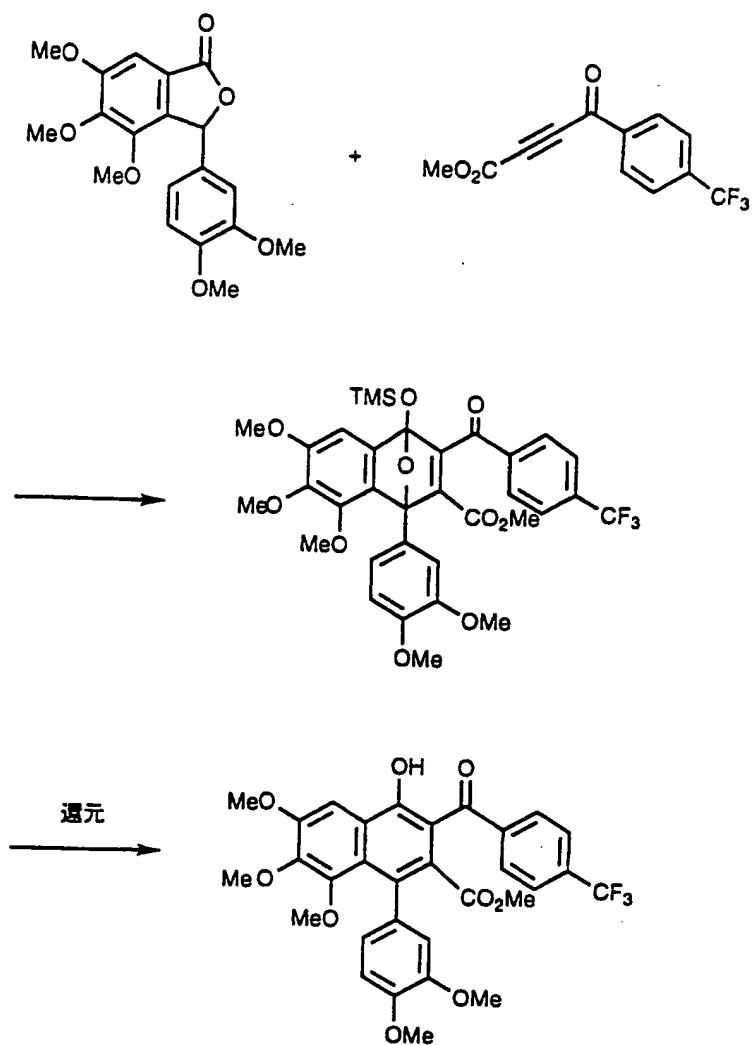
で示される化合物を得、これを還元して式(I)：



(I)

[式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ 及び R⁶ は前記と同意義である]
で示される化合物を製造する方法に関する。

本発明は、R¹ がハロゲン、トリハロメチル、低級アルコキシもしくは低級アルキルによって置換されていてもよいフェニル基である場合、目的化合物が位置選択性良く製造されるので特に好ましい。例えば、この反応は以下の反応式で示される（実施例1参照）：



上記反応式中、付加反応において２種類の生成物が考えられる。このうち反応式中に示した目的化合物と副生成物である位置異性体との選択性は、例えば、後述の実施例１の場合、８．４：１、実施例４の場合１１：１、

実施例5の場合13:1であり、いずれも高い位置選択性を示している。このように、 R^1 がアリール基の場合は目的とする化合物を選択性よく得ることが可能であり、本発明方法はとりわけアリールケトン鎖を有するリグナン類縁体の大量合成に適した実用的な方法である。

本明細書中、 R^2 、 R^3 、 R^4 における「低級アルコキシ基」とは、後述の「低級アルキル基」が置換したオキシ基を意味するが、好ましくは、メトキシ基が例示される。 R^2 及び R^3 における「アルキレンジオキシ基」とは、 C_1-C_3 アルキレンジオキシ基を意味し、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、プロピレンジオキシがある。

R^7 における「トリ低級アルキルシリル基」とは、後述の「低級アルキル基」のうち、同一または異なる基が3個置換したシリル基を意味し、従ってこれにはトリメチルシリル、*t*-ブチルジメチルシリルなどが例示される。

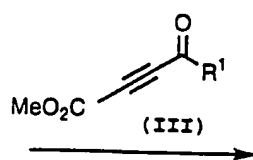
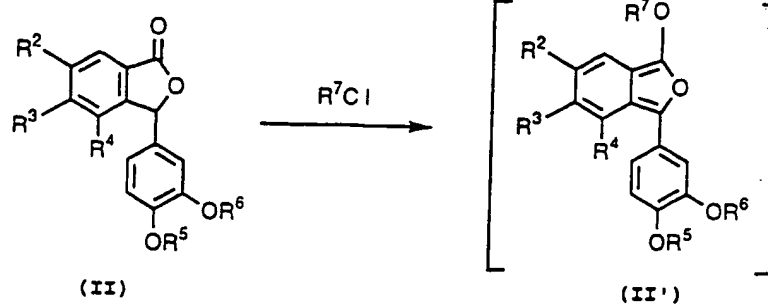
R^1 における「アルキル基」とは、 C_1-C_{10} アルキルを意味し、また「低級アルキル基」とは直鎖もしくは分枝状の C_1-C_6 アルキルを意味し、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル、*s*-ブチル、*n*-ペンチル、1-エチルプロピル、2-エチルブチル等が例示される。 R^5 及び R^6 における「低級アルキル基」も同様である。「シクロアルキル基」とは、 C_3-C_7 シクロアルキルを意味し、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルが例示される。「シクロアルキル低級アルキル基」とは、前記定義した低級アルキル基に、前記定義したシクロアルキルが置換したものを意味し、シクロヘキシルメチル、シクロペンチルエチル等が例示される。「アラルキル基」とは前記低級アルキルにアリールが置換しているものを意味し、例えばベンジル、*p*-メトキシベンジル、フェニルエチル、フェニルプロピル、ナフチルメチル等がある。

「置換基を有してもよいアリール基」とは、例えばハロゲン、トリハロ

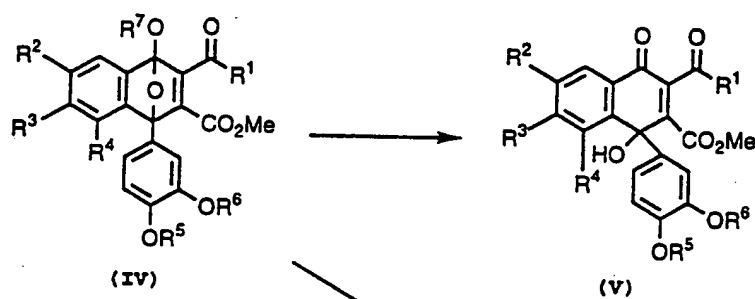
メチル、低級アルコキシもしくは低級アルキルによって置換されていてもよいフェニル基又はナフチル基を意味する。好ましくは、一置換のハロゲン基を有するフェニル基(より好ましくは、4-クロロフェニルなど)、一置換のトリハロメチル基を有するフェニル基(より好ましくは、4-(トリフルオロメチル)フェニルなど)、一置換の低級アルコキシ基を有するフェニル基(より好ましくは、2-メトキシフェニルなど)、一置換の低級アルキル基を有するフェニル基(より好ましくは、2-メチルフェニルなど)である。

本発明の方法は以下のような各工程から構成される：

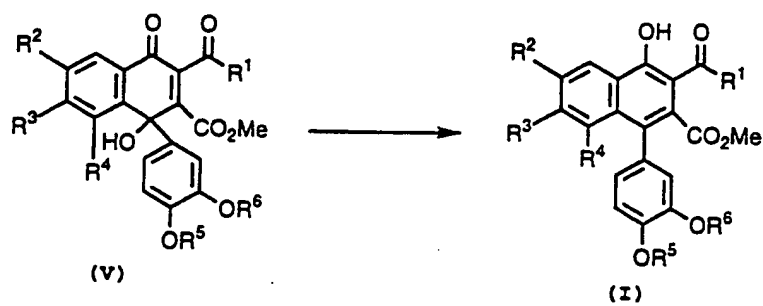
第1工程



第2工程



第3工程



各工程の概要説明

第1工程は、ラクトン化合物(II)を塩基によりエノラートとした後、求電子剤であるシリル化合物(R^1C1)でこのエノラートを捕捉することにより生成する化合物を、引き続きアセチレン化合物(III)と反応させ、化合物(IV)を合成する工程である。反応中間体と考えられるイソベンゾフラン化合物(II)をあえて単離する必要はなく、反応は同一容器内で連続して行えばよい。

第2工程は、酸により化合物(IV)のトリ低級アルキルシリルオキシ基(OR^1)を脱保護し、ヒドロキシジケトン化合物(V)を合成する工程である。

第3工程は、酸の存在下、金属又は低原子価金属塩を用いて化合物(V)を還元し、化合物(I)を合成する工程である。

なお、第2工程を省略し、第1工程の生成物(IV)を直接第3工程と同じ条件下で反応させても化合物(I)を得ることができる。

反応条件

第1工程で使用する化合物(II)と化合物(III)の使用割合については特に制限はないが、通常、化合物(III)を化合物(II)に対して等量もしくは過剰量で、好ましくは1:1~1:1.5で使用する。またシリル化合物(R^1C1)の化合物(II)に対する使用割合についても同様である。

塩基としては、通常用いられるジアルキル金属アミド類、例えば、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムジエチルアミドなど、また、ビス(トリアルキルシリル)金属アミド類、例えば、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、カリウムビス(トリメチルシリル)アミド、ナトリウムビス(トリエチルシリル)アミドなどを用いることができ、好ましくは、リチ

ウムビス(トリメチルシリル)アミドを用いる。

反応溶媒は、例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサンなどのエーテル類、n-ヘキサンなどの炭化水素類、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類、塩化メチレンなどのハロゲン化炭化水素類を単独でもしくはこれらを混合して使用でき、好ましくは、テトラヒドロフランと塩化メチレンの混合溶媒を用いる。

本工程の反応は、通常、 -100°C から 100°C 、好ましくは、 -80°C から 20°C にて、数分から数時間で完結する。

第2工程で使用する酸としては、通常反応に用いられる有機酸（ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸など）、無機酸（ホウ酸、塩酸、硫酸など）を用いることができ、好ましくは、硫酸を用いる。

反応溶媒は、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、メタノール、エタノールなどのアルコール類を、水存在下、単独でもしくは混合して使用でき、好ましくは含水ジオキサンを用いる。水は、化合物(IV)に対して等モル量程度含まれておればよい。

本工程の反応は、通常、 0°C から 100°C 、好ましくは 20°C から 50°C にて、数分から数時間で完結する。

第3工程で使用する酸としては、通常反応に用いられる無機酸（塩酸、硫酸など）を用いることができ、好ましくは、塩酸を用いる。

金属としては、スズ、亜鉛、鉄などを用いることができ、低原子価金属塩としては、塩化第一スズ、三塩化チタン、塩化第一鉄などを用いることができる。好ましくは、三塩化チタンを用いる。

反応溶媒は、例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、メタノール、エタノールなどのアルコール類を、水存在下または非存在下に、単独でもしくは混合して使用でき、好ましくはジオキサンとメタ

ノールとの混合溶媒を用いる。

本工程の反応は、通常、0℃から100℃、好ましくは20℃から70℃にて、数分から数時間で完結する。

以下に参考例及び実施例を記載し、本発明をさらに詳細に説明するが、これらは本発明の範囲の限定を意図するものでない。

化合物 (II) の合成例

参考例 1

3-(3,4-ジメトキシフェニル)-4,5,6-トリメトキシ-1(3H)-イソベンゾフ

ラノン: II-1の合成

工程 1 (4,4-ジメチル-2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-2-オキサゾリン: 2 の合成)

2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール 12.5 g (140 mmol) の乾燥塩化メチレン 50 ml 溶液に、氷冷下、3,4,5-トリメトキシベンゾイルクロリド (化合物 1) 16.2 g (70 mmol) の乾燥塩化メチレン 40 ml 溶液を 30 分間で滴下する。滴下終了後、更に 45 分間攪拌した後、反応液をガラスフィルターで濾過する。濾過物を、塩化メチレンで洗浄し、濾過液と洗浄液を合わせ減圧濃縮する。残渣を乾燥トルエン 30 ml に溶解し、氷冷下、塩化チオニル 6.64 ml (91.0 mmol) を滴下する。室温に戻しながら更に 45 分間攪拌した後、水 (20 g) 及び水酸化ナトリウム水溶液 (NaOH 18 g/水 60 ml) を加えトルエンで抽出する。抽出液を、水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧濃縮した残渣を n-ヘキサン 70 ml より結晶化して目的とする化合物 2 を 16.8 g (90.6 %, 化合物 1 より) 得る。

融点: 87 - 89 °C

¹H-NMR: δ (CDCl₃) 1.39 (6H, s) 3.88 (3H, s) 3.91 (6H, s) 4.10 (2H, s)

7.20 (2H, s).

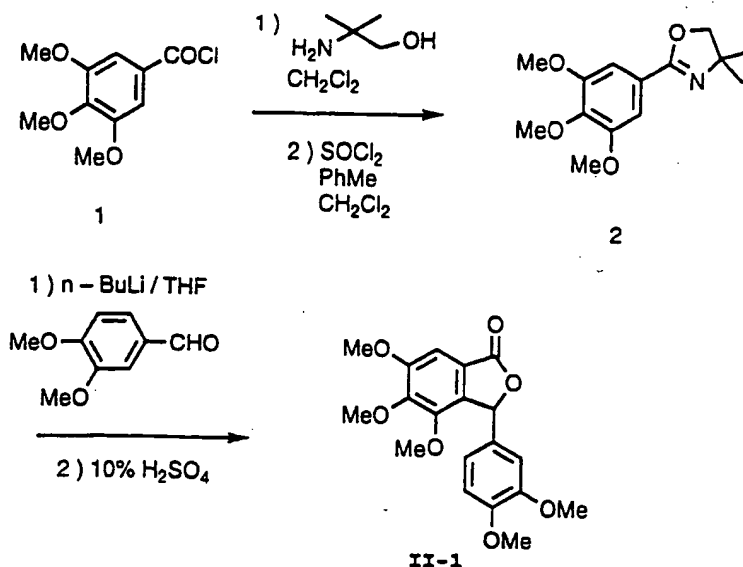
工程 2 (化合物 : II-1 の合成)

窒素気流下、-30 °C の冷媒で冷却した化合物 2 (16.8 g, 63.4 mmol) の乾燥 THF 100 ml 溶液に、1.68 N n- BuLi-n- ヘキサン溶液 40.0 ml (67.2 mmol) を 15 分間かけて滴下する。滴下終了後同温にて更に 45 分間攪拌した後、-78 °C に冷却し、3,4-ジメトキシベンズアルデヒド 11.6 g (69.7 mmol) の乾燥 THF 30 ml 溶液を滴下する。室温に戻しながら 1 時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液 (20 ml) と水 (20 ml) を加え、酢酸エチルで抽出する。抽出液を、水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧濃縮した残渣を 10 % 硫酸 70 ml に溶解し 30 分間加熱還流する。反応液に氷水を加え、塩化メチレンで抽出する。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した残渣をメタノール 80 ml より結晶化して目的とする化合物 II-1 を 20.6 g (90.4 %, 化合物 2 より) 得る。

融点: 141 - 142 °C

¹H-NMR : δ (CDCl₃) 3.52 (3H, s) 3.83 (3H, s) 3.89 (3H, s) 3.92 (3H, s) 3.95 (3H, s) 6.32 (1H, s) 6.72 (1H, s) 6.86 (2H, s) 7.21 (1H, s).

上記参考例 1 の方法は以下の反応式で表される。



参考例 2

3-(3,4-ジメトキシフェニル)-5,6-メチレンジオキシ-1(3H)-イソベンゾ

フラノン: II-2の合成

工程 1 (2-(3,4-ジメトキシ- α -ヒドロキシベンジル)-4,5-メチレンジオキシベンズアルデヒド エチレンジオキシアセタール: 4 の合成)

i) 2-ブロモ-4,5-メチレンジオキシベンズアルデヒド (化合物 3) 28.0 g (122 mmol) のベンゼン 250 ml 溶液に、エチレングリコール 14 ml、p-トルエンスルホン酸 465 mg を加え、ディーン・スターク管で脱水しながら、3 時間加熱還流する。氷冷した反応液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出する。抽出液を、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮してアセタールの粗生成物を結晶として 33.2 g 得る。このものは、精製することなく次の反応に用いる。

ii) 窒素気流下、前記得たアセタールの粗生成物 33.2 g の乾燥 THF

300 ml 溶液に、1.64 N n-ブチルリチウム - n-ヘキサン溶液 80 ml (131 mmol) を、-78 °C に於て滴下する。同温で更に30 分間攪拌したのち、3,4-ジメトキシベンズアルデヒド 20.3 g (122 mmol) の乾燥 THF 85 ml 溶液を加え、更に30 分間攪拌する。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出する。抽出液を、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧濃縮した残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製 (SiO₂: 600 g, 酢酸エチル - n-ヘキサン = 1:2 - 1:1) して、目的とする化合物 4 を油状物質として 35.6 g (80.9 %, 化合物 3 より) 得る。

¹H-NMR: δ (CD₃OD) 3.77 (3H, s) 3.80 (3H, s) 3.90 - 4.17 (4H, m) 5.91 (1H, d, J = 1.2Hz) 5.93 (1H, d, J = 1.2Hz) 5.97 (1H, s) 6.13 (1H, s) 6.85 (1H, s) 6.87 (1H, s) 6.88 (1H, s) 6.98 (1H, s) 7.02 (1H, s).

工程 2 (2-(3,4-ジメトキシ- α -アセトキシベンジル)-4,5-メチレンジオキシベンズアルデヒド : 5 の合成)

i) 窒素気流下、前記化合物 4 (35.6 g, 98.3 mmol)、N,N-ジメチルアミノピリジン 360 mg 及びトリエチルアミン 21 ml の乾燥 THF 170 ml 溶液に、氷冷下、無水酢酸 12.1 ml (128 mmol) を加え、室温に戻しながら 50 分間攪拌する。メタノール 4.4 ml を加え、20 分間攪拌した反応液を減圧濃縮し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出する。抽出液を、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮して、目的とするアセタートの粗生成物を油状物質として 39.6 g 得る。このものは、精製することなく次の反応に用いる。

ii) 前記アセタートの粗生成物 39.6 g のアセトン 350 ml 溶液に、氷冷下、1 N 塩酸 35 ml を加え、室温に戻しながら 1 時間攪拌する。反

応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて中和し、減圧濃縮した残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出する。抽出液を、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮して、目的とするアルデヒド 5 の粗生成物を油状物質として 39.0 g 得る。このものは、精製することなく次の反応に用いる。

$^1\text{H-NMR}$: δ (CDCl_3) 2.16 (3H, s) 3.85 (6H, s) 6.09 (2H, s) 6.80 - 6.89 (3H, m) 7.09 (1H, s) 7.32 (1H, s) 7.58 (1H, s).

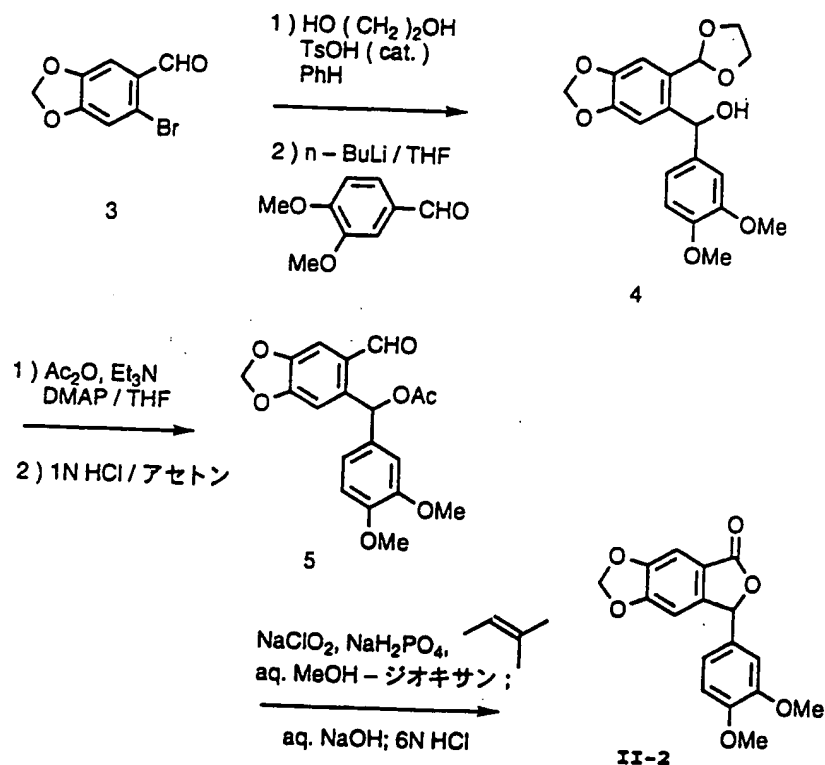
工程 3 (化合物 : II-2 の合成)

前記アルデヒド 5 の粗生成物 39.0 g をメタノール 500 ml とジオキサン 250 ml の混合溶媒に溶解し、2-メチル-2-ブテン 130 ml を加える。次に、亜塩素酸ナトリウム 44 g (486 mmol) とリン酸二水素ナトリウム二水和物 57 g (365 mmol) の 250 ml 水溶液を加え、室温で 20 分間攪拌する。反応液に、5 N 水酸化ナトリウム水溶液 160 ml を加え、25 分間攪拌した後、6 N 塩酸 160 ml を加えて更に 20 分間攪拌する。反応液に水を加え、塩化メチレンで抽出する。抽出液を、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧濃縮した残渣の粗結晶をエーテルで洗浄し、更にメタノールより再結晶を行なって目的とするラクトン II-2 を結晶として 27.0 g (86.2 %, 化合物 4 より) 得る。

融点: 176 - 178 °C (メタノール)

$^1\text{H-NMR}$: δ (CDCl_3) 3.83 (3H, s) 3.89 (3H, s) 6.12 (2H, ABtype, $J = 1.2$ Hz) 6.20 (1H, s) 6.66 (2H, d, $J = 1.2$ Hz) 6.86 (1H, s) 6.87 (1H, s) 7.25 (1H, s).

上記参考例 2 の反応は以下の反応式で表される。



化合物 (III) の合成例

参考例 3

4-オキソ-4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ブチン酸メチル:

III-aの合成

工程 1 (4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-(トリメチルシリルオキシ)-2-ブチン酸メチル : 8a の合成)

窒素気流下、 $(\text{TMS})_2\text{NH}$ 21.1 ml (100 mmol) の乾燥 THF 100 ml 溶液に、 -20 から -30°C で 1.64 M $n\text{-BuLi}$ - n -ヘキサン 溶液 61 ml (100 mmol) を滴下する。ドライアイス-アセトン浴で冷却した反応液に、プロピオール酸メチル (化合物 6) 8.41 g (100 mmol) の乾燥 THF 15 ml 溶液を 9 分間で滴下する。滴下終了後 36 分間攪拌した反応液に、4-(トリフ

ルオロメチル)ベンズアルデヒド (化合物 7a) 17.4 g (100 mmol) の乾燥 THF 60 ml 溶液を 15 分間で滴下する。更に 55 分間攪拌した反応液に、塩化トリメチルシラン 14.0 ml (110 mmol) を 7 分間で加える。更に 37 分間攪拌した後、冷却浴を取り除き 16 分間攪拌する。反応液に 1 N 塩酸 100 ml を加え、酢酸エチルで抽出する。抽出液を、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮して目的とするシリルエーテル 8a の粗生成物を油状物質として得る。このものは精製することなく次の反応に用いる。

工程 2 (化合物 : III-a の合成)

氷冷下、前記シリルエーテル 8a の粗生成物のアセトン 170 ml 溶液に、8 N ジョーンズ試薬 50 ml を 15 分間で滴下する。滴下終了後、35 分間攪拌した反応液に 2-プロパノール 11.4 ml (150 mmol) を加え、室温に戻しながら 1 時間攪拌する。反応液を濾過し、残渣の硫酸クロムをアセトンで洗浄する。反応液と洗浄液を合わせ減圧濃縮した残渣を酢酸エチル 40 ml で溶解した後、水 150 ml と n-ヘキサン 120 ml を加えて抽出する。有機層を、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮する。残渣に n-ヘキサン 80 ml を加え不溶物を濾別した後、減圧濃縮し、更に攪拌しながら 40 °C で 30 分間減圧乾燥を行なって、目的とする化合物 III-a の粗生成物を油状物質として 21.6 g (84.6 %, 化合物 7a より) 得る。このものは一晩冷蔵庫で保存することにより低融点の結晶となるが、精製することなく次の反応に用いる。

融点: 28 – 29 °C (メタノール)

¹H-NMR : δ (CDCl₃) 3.92 (3H, s) 7.80 (2H, d, J = 8.2Hz) 8.24 (2H, d, J = 8.2Hz).

参考例 4

4-(4-クロロフェニル)-4-オキソ-2-ブチン酸メチル: III-bの合成

参考例 3 と同様に反応を行ない、4-クロロベンズアルデヒド (化合物 7b) より目的とする化合物 III-b を得る。

融点: 49 - 50 °C

$^1\text{H-NMR}$: δ (CDCl_3) 3.90 (3H, s) 7.50 (2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$) 8.05 (2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$).

参考例 54-(3-クロロフェニル)-4-オキソ-2-ブチン酸メチル: III-cの合成

参考例 3 と同様に反応を行ない、3-クロロベンズアルデヒド (化合物 7c) より目的とする化合物 III-c を得る。

融点: 73 - 75 °C

$^1\text{H-NMR}$: δ (CDCl_3) 3.91 (3H, s) 7.48 (1H, t, $J = 8.0\text{Hz}$) 7.62 - 7.68 (1H, m) 7.97 - 8.09 (2H, m).

参考例 64-(2-クロロフェニル)-4-オキソ-2-ブチン酸メチル: III-dの合成

参考例 3 と同様に反応を行ない、2-クロロベンズアルデヒド (化合物 7d) より目的とする化合物 III-d を得る。

油状物質

$^1\text{H-NMR}$: δ (CDCl_3) 3.89 (3H, s) 7.38 - 7.59 (3H, m) 8.01 - 8.09 (1H, m).

参考例 74-オキソ-4-フェニル-2-ブチン酸メチル: III-eの合成

参考例 3 と同様に反応を行ない、ベンズアルデヒド (化合物 7e) より目的とする化合物 III-e を得る。

融点: 31 - 35 °C

$^1\text{H-NMR}$: δ (CDCl_3) 3.90 (3H, s) 7.47 - 7.58 (2H, m) 7.63 - 7.73 (1H, m) 8.09 - 8.17 (2H, m).

参考例 8

4-(4-メトキシフェニル)-4-オキソ-2-ブチン酸メチル: III-fの合成

参考例 3 と同様に反応を行ない、4-メトキシベンズアルデヒド (化合物 7f) より目的とする化合物 III-f を得る。

融点: 67 - 68 °C

$^1\text{H-NMR}$: δ (CDCl_3) 3.89 (3H, s) 3.91 (3H, s) 6.98 (2H, d, $J = 9.0$ Hz) 8.09 (2H, d, $J = 9.0$ Hz).

参考例 9

4-(3-メトキシフェニル)-4-オキソ-2-ブチン酸メチル: III-gの合成

参考例 3 と同様に反応を行ない、3-メトキシベンズアルデヒド (化合物 7g) より目的とする化合物 III-g を得る。

融点: 32 - 34 °C

$^1\text{H-NMR}$: δ (CDCl_3) 3.87 (3H, s) 3.90 (3H, s) 7.18 - 7.25 (1H, m) 7.48 (1H, t, $J = 8.0$ Hz) 7.56 - 7.61 (1H, m) 7.70 - 7.77 (1H, m).

参考例 10

4-(2-メトキシフェニル)-4-オキソ-2-ブチン酸メチル: III-hの合成

参考例 3 と同様に反応を行ない、3-メトキシベンズアルデヒド (化合物 7h) より目的とする化合物 III-h を得る。

油状物質

$^1\text{H-NMR}$: δ (CDCl_3) 3.87 (3H, s) 3.95 (3H, s) 6.98 - 7.10 (2H, m) 7.53 - 7.64 (1H, m) 7.97 (1H, dd, $J = 7.8$ Hz, 1.8 Hz).

参考例 11

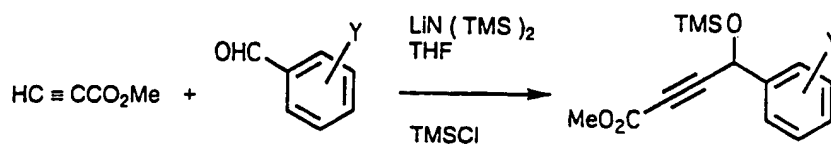
4-(2-メチルフェニル)-4-オキソ-2-ブチン酸メチル: III-iの合成

参考例 3 と同様に反応を行ない、2-メチルベンズアルデヒド（化合物 7i）より目的とする化合物 III-i を得る。

融点： 43 - 45 °C

$^1\text{H-NMR}$: δ (CDCl_3) 2.63 (3H, s) 3.89 (3H, s) 7.25 - 7.56 (3H, m) 8.18 (1H, d, $J = 7.8 \text{ Hz}$).

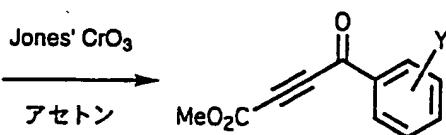
上記参考例 3 ～ 参考例 11 および下記参考例 15 ～ 17 までの反応は以下の反応式によって表される。



6

7 a; Y=4-CF₃
 b; Y=4-Cl
 c; Y=3-Cl
 d; Y=2-Cl
 e; Y=H
 f; Y=4-OMe
 g; Y=3-OMe
 h; Y=2-OMe
 i; Y=2-Me
 n; Y=3-Me
 o; Y=4-Me
 p; Y=3,4-diCl

8a-i
 及
 8n-p



参考例3 : III- a ; Y = 4 - CF₃
 参考例4 : b ; Y = 4 - Cl
 参考例5 : c ; Y = 3 - Cl
 参考例6 : d ; Y = 2 - Cl
 参考例7 : e ; Y = H
 参考例8 : f ; Y = 4 - OMe
 参考例9 : g ; Y = 3 - OMe
 参考例10 : h ; Y = 2 - OMe
 参考例11 : i ; Y = 2 - Me
 参考例15 : n ; Y = 3 - Me
 参考例16 : o ; Y = 4 - Me
 参考例17 : p ; Y = 3,4-diCl

参考例 124-シクロヘキシル-4-オキソ-2-ブチン酸メチル : III-k の合成

工程 1 (4-シクロヘキシル-4-ヒドロキシ-2-ブチン酸メチル : 10k の合成)

窒素気流下、1M LiN(TMS)₂ - THF 溶液 20.0 ml (20.0 mmol) の乾燥 THF 40 ml 溶液に、-78 °C でプロピオール酸メチル (化合物 6) 1.68 g (20.0 mmol) の乾燥 THF 4 ml 溶液を滴下する。滴下終了後 1 時間攪拌した反応液に、シクロヘキサンカルボキサルデヒド (化合物 9k) 2.24 g (20.0 mmol) の乾燥 THF 5 ml 溶液を滴下する。更に 1 時間攪拌した反応液に、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出する。抽出液を、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮して目的とするアルコール 10k の粗生成物を油状物質として得る。このものは精製することなく次の反応に用いる。

工程 2 (化合物 : III-k の合成)

氷冷下、前記アルコール 10k の粗生成物のアセトン 30 ml 溶液に、8 N ジョーンズ試薬 10 ml を 7 分間で滴下する。滴下終了後、35 分間攪拌した反応液に 2-プロパノール 5 ml を加え、室温に戻しながら 1.5 時間攪拌する。反応液を濾過し、残渣の硫酸クロムをアセトンで洗浄する。反応液と洗浄液を合わせ減圧濃縮した残渣に水と酢酸エチルを加える。有機層を、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧濃縮した残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製 (SiO₂ : 60 g, 酢酸エチル - n-ヘキサン = 1:10) して、目的とする化合物 II I-k を油状物質として 3.26 g (84 %, 化合物 9k より) 得る。

¹H-NMR : δ (CDCl₃) 1.10 - 2.03 (10H, m) 2.40 - 2.54 (1H, m) 3.85 (3H, s).

参考例 135-エチル-4-オキソ-2-ヘプテン酸メチル：III-1 の合成

参考例 12 と同様に反応を行ない、(2-エチル)ブチルアルデヒド (化合物 91) より目的とする化合物 III-1 を油状物質として得る。

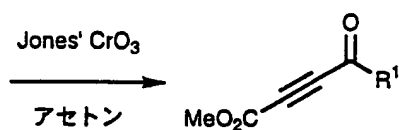
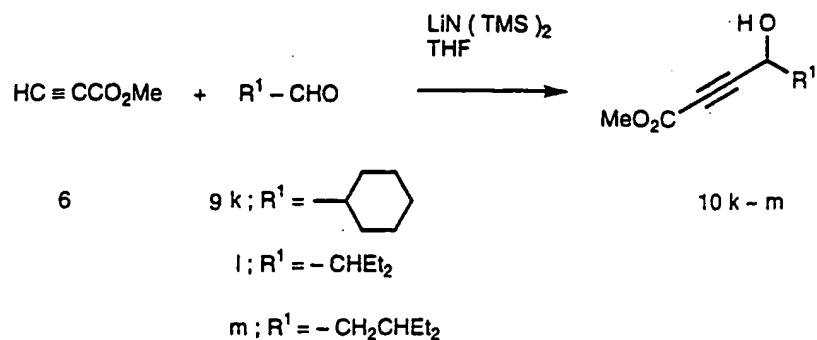
$^1\text{H-NMR}$: δ (CDCl_3) 0.91 (6H, t, $J = 7.4$ Hz) 1.49 - 1.87 (4H, m) 2.36 - 2.51 (1H, m) 3.85 (3H, s).


参考例 146-エチル-4-オキソ-2-オクチン酸メチル：III-m の合成

参考例 12 と同様に反応を行ない、(3-エチル)バレルアルデヒド (化合物 9m) より目的とする化合物 III-m を油状物質として得る。

$^1\text{H-NMR}$: δ (CDCl_3) 0.88 (6H, t, $J = 7.2$ Hz) 1.20 - 1.50 (4H, m) 1.93 - 2.01 (1H, m) 2.55 (2H, d, $J = 7.0$ Hz) 3.85 (3H, s).

上記参考例 12 ~ 参考例 14 の反応は以下の反応式で表される。



参考例12: III- k; R¹ = 

参考例13: $I; R^1 = -CHEt_2$

参考例14: $m; R^1 = -CH_2CHEt_2$

参考例 15

4-(3-メチルフェニル)-4-オキソ-2-ブチン酸メチル: III

-nの合成

参考例 3 と同様に反応を行い、3-メチルベンズアルデヒドより目的とする化合物を得る。

熔点：36~38℃

$$^1\text{H-NMR} : \delta (\text{CDCl}_3) 2.44(3\text{H}, \text{s}), 3.90(3\text{H}, \text{s}), 7.36 - 7.52(2\text{H}, \text{m}), 7.89 - 7.96(2\text{H}, \text{m})$$

参考例 164-(4-メチルフェニル)-4-オキソ-2-ブチン酸メチル : III-o の合成

参考例 3 と同様に反応を行い、4-メチルベンズアルデヒドより目的とする化合物を得る。

融点 : 44 ~ 47 °C

¹H-NMR : δ (CDCl₃) 2.45(3H, s), 3.89(3H, s), 7.32(2H, d, J=8.2Hz), 8.01(2H, d, J=8.2Hz)

参考例 174-(3,4-ジクロロフェニル)-4-オキソ-2-ブチン酸メチル : III-p の合成

参考例 3 と同様に反応を行い、3,4-ジクロロベンズアルデヒドより目的とする化合物を得る。

融点 : 58 ~ 59 °C

¹H-NMR : δ (CDCl₃) 3.92(3H, s), 7.63(2H, d, J=8.4Hz), 7.95(1H, dd, J=8.4Hz, 2.0Hz), 8.18(2H, d, J=2.0Hz)

化合物 (I) の実施例実施例 11-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-ヒドロキシ-2-(メトキシカルボニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-6,7,8-トリメトキシナフタレン : I-a の合成

工程 1 (1-(3,4-ジメトキシフェニル)-1,4-ジヒドロ-2-(メトキシカルボニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-6,7,8-トリメトキシ-4-(トリメチルシリルオキシ)-1,4-エポキシナフタレン : IV-a の合成)

窒素気流下、(TMS)₂NH 15.5 ml (73.5 mmol) の乾燥 THF 90 ml 溶液に、

-20から-30 °C で 1.64 M n-BuLi - n-ヘキサン 溶液 44.8 ml (73.5 mmol) を滴下する。ドライアイス-アセトン浴で冷却した反応液に、化合物 II-1 (参考例 1) 25.2 g (70.0 mmol) の乾燥塩化メチレン 50 ml 溶液を 25 分間で滴下する。滴下終了後 30 分間攪拌した反応液に、塩化トリメチルシラン 10.3 ml (81 mmol) を 5 分間に加え、更に 1 時間攪拌する。反応液に、t-ブチルアルコール 1.48 g (14 mmol) の乾燥 THF 3 ml を加え、15 分間攪拌する。最後に、化合物 III-a (参考例 3) の粗生成物 21.6 g の乾燥 THF 50 ml 溶液を 25 分間で滴下した後、更に 25 分間攪拌する。反応液に 1 N 塩酸 75 ml を加え、酢酸エチルで抽出する。抽出液を、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮して目的とするシリルエーテル IV-a の粗生成物を油状物質として得る。このものは精製することなく次の反応に用いる。

工程 2 (4-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-ヒドロキシ-3-(メトキシカルボニル)-2-[4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-5,6,7-トリメトキシ-1(4H)-ナフタレノン : V-a の合成)

前記シリルエーテル IV-a の粗生成物のジオキサン 250 ml 溶液に、10 % 硫酸 15 ml を加え 1 時間 40 分攪拌する。減圧下ジオキサンを留去した残渣に水 100 ml を加え、酢酸エチルで抽出する。抽出液を、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧濃縮した残渣を、メタノール 300 ml より結晶化して融点 161 - 163 °C のジケトン V-a を 37.1 g (86.0 %, 化合物 II-1 より) 得る。

¹H-NMR : δ (CDCl₃) 3.26 (3H, s) 3.47 (3H, s) 3.87 (3H, s) 3.88 (3H, s) 3.92 (3H, s) 3.93 (3H, s) 5.39 (1H, s, -OH) 6.82 (2H, s) 7.10 (1H, s) 7.44 (1H, s) 7.71 (2H, d, J = 8.4 Hz) 7.94 (2H, d, J = 8.4 Hz).

工程 3 (化合物 : I-a の合成)

窒素気流下、前記ジケトン V-a 32.8 g (53.2 mmol) のジオキサン 160 ml 溶液に、三塩化チタン塩酸溶液 75 ml とメタノール 55 ml を加え、50 °C で 1 時間攪拌する。減圧下ジオキサンを留去した残渣に、酢酸エチルと水を加え、抽出する。抽出液を、1 N 塩酸、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧濃縮した残渣を 99% エタノールより結晶化を行ない目的とする化合物 I-a を 23.1 g (72.4%) 得る。

融点 : 114 - 117 °C

¹H-NMR : δ (CDCl₃) 2.69 (3H, s) 3.24 (3H, s) 3.83 (3H, s) 3.89 (3H, s) 3.92 (3H, s) 4.07 (3H, s) 6.76 - 6.84 (3H, m) 7.62 - 7.73 (4H, m) 7.76 (1H, s) 12.57 (1H, s).

IR : ν (CHCl₃) 1737, 1711, 1605, 1580, 1511, 1488, 1461, 1433, 1410, 1373, 1323, 1171, 1135, 1064, 1017 cm⁻¹.

元素分析 : (C₃₁H₂₇F₃O₉)

計算値 : C 62.00%, H 4.53%, F 9.49%

測定値 : C 61.80%, H 4.57%, F 9.46%

実施例 2

3-(4-クロロベンゾイル)-1-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-ヒドロキシ-2-(メトキシカルボニル)-6,7,8-トリメトキシナフタレン : I-b の合成

工程 1 (2-(4-クロロベンゾイル)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-ヒドロキシ-3-(メトキシカルボニル)-5,6,7-トリメトキシ-1(4H)-ナフタレン : V-b の合成)

実施例 1 の工程 1, 2 と同様に反応を行ない、化合物 II-1 (参考例 1) と化合物 III-b (参考例 4) より目的とするジケトン V-b を得る。

融点 : 133 - 134 °C (メタノール)

$^1\text{H-NMR}$: δ (CDCl_3) 3.26 (3H, s) 3.45 (3H, s) 3.86 (3H, s) 3.87 (3H, s) 3.92 (3H, s) 3.93 (3H, s) 5.39 (1H, br. s) 6.81 (2H, br. s) 7.07 (1H, s) 7.41 (2H, d, $J = 8.4$ Hz) 7.45 (1H, s) 7.76 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

工程 2 (化合物 : I-b の合成)

実施例 1 の工程 3 と同様に反応を行ない、前記化合物 V-b より目的とする化合物 I-b を得る。

融点: 167 – 169 °C (メタノール)

$^1\text{H-NMR}$: δ (CDCl_3) 2.79 (3H, s) 3.24 (3H, s) 3.83 (3H, s) 3.90 (3H, s) 3.92 (3H, s) 4.06 (3H, s) 6.78 – 6.86 (3H, m) 7.38 (2H, d, $J = 8.8$ Hz) 7.58 (2H, d, $J = 8.8$ Hz) 7.73 (1H, s) 12.30 (1H, s).

IR : ν (CHCl_3) 1739, 1712, 1602, 1583, 1512, 1489, 1462, 1411, 1131, 1090, 1056 cm^{-1}

元素分析 : ($\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{ClO}_9$)

計算値 : C 63.55%, H 4.80%, Cl 6.25%

測定値 : C 63.65%, H 4.84%, Cl 6.54%

実施例 3

3-(3-クロロベンゾイル)-1-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-ヒドロキシ-2-(メトキシカルボニル)-6,7,8-トリメトキシナフタレン : I-c の合成

工程 1 (2-(3-クロロベンゾイル)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-ヒドロキシ-3-(メトキシカルボニル)-5,6,7-トリメトキシ-1(4H)-ナフタレン : V-c の合成)

実施例 1 の工程 1, 2 と同様に反応を行ない、化合物 II-1 (参考例 1) と化合物 III-c (参考例 5) より目的とするジケトン V-c を得る。

融点: 135 – 136 °C (メタノール)

$^1\text{H-NMR}$: δ (CDCl_3) 3.26 (3H, s) 3.47 (3H, s) 3.86 (3H, s) 3.87 (3H, s) 3.92 (3H, s) 3.94 (3H, s) 5.39 (1H, s) 6.78 - 6.90 (2H, m) 7.07 (1H, d, $J = 1.6$ Hz) 7.37 (1H, t, $J = 7.6$ Hz) 7.45 (1H, s) 7.50 - 7.56 (1H, m) 7.68 (1H, dt, $J = 7.6$ Hz, 1.4 Hz) 7.81 (1H, t, $J = 1.6$ Hz).

工程 2 (化合物 : I-c の合成)

実施例 1 の工程 3 と同様に反応を行ない、前記化合物 V-c より目的とする化合物 I-c を得る。

融点: 141 - 142 °C (メタノール)

$^1\text{H-NMR}$: δ (CDCl_3) 2.78 (3H, s) 3.24 (3H, s) 3.84 (3H, s) 3.89 (3H, s) 3.91 (3H, s) 4.06 (3H, s) 6.76 - 6.86 (3H, m) 7.29 - 7.64 (4H, m) 7.74 (1H, s) 12.45 (1H, s).

IR: ν (CHCl_3) 1735, 1711, 1603, 1581, 1514, 1487, 1461, 1434, 1413, 1371, 1220, 1133, 1055 cm^{-1} .

元素分析: ($\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{ClO}_9$)

計算値: C 63.55%, H 4.80%, Cl 6.25%

測定値: C 63.38%, H 4.86%, Cl 6.46%

実施例 4

3-(2-クロロベンゾイル)-1-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-ヒドロキシ-2-(メトキシカルボニル)-6,7,8-トリメトキシナフタレン : I-d の合成

工程 1 (2-(2-クロロベンゾイル)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-ヒドロキシ-3-(メトキシカルボニル)-5,6,7-トリメトキシ-1(4H)-ナフタレン : V-d の合成)

実施例 1 の工程 1, 2 と同様に反応を行ない、化合物 II-1 (参考例 1) と化合物 III-d (参考例 6) より目的とするジケトン V-d を得る。

油状物質

$^1\text{H-NMR}$: δ (CDCl_3) 3.23 (3H, s) 3.54 (3H, s) 3.84 (3H, s) 3.86 (3H, s) 3.90 (3H, s) 3.92 (3H, s) 5.31 (1H, s) 6.76 - 6.86 (2H, m) 7.00 (1H, br. s) 7.30 - 7.54 (4H, m) 7.70 - 7.81 (1H, s).

工程 2 (化合物 : I-d の合成)

実施例 1 の工程 3 と同様に反応を行ない、前記化合物 V-d より目的とする化合物 I-d を得る。

融点: 157 - 158 °C (メタノール)

$^1\text{H-NMR}$: δ (CDCl_3) 2.74 (3H, s) 3.23 (3H, s) 3.80 (3H, s) 3.87 (3H, s) 3.91 (3H, s) 4.06 (3H, s) 6.77 (3H, s) 7.21 - 7.44 (4H, m) 7.79 (1H, s) 13.70 (1H, s).

IR: ν (CHCl_3) 1735, 1713, 1601, 1513, 1487, 1461, 1437, 1412, 1375, 1306, 1283, 1238, 1133, 1065, 1047, 1028 cm^{-1} .

元素分析: ($\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{ClO}_9$)

計算値: C 63.55%, H 4.80%, Cl 6.25%

測定値: C 63.35%, H 4.84%, Cl 16.13%

実施例 5

3-ベンゾイル-1-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-ヒドロキシ-2-(メトキシカルボニル)-6,7,8-トリメトキシナフタレン: I-e の合成

工程 1 (2-ベンゾイル-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-ヒドロキシ-3-(メトキシカルボニル)-5,6,7-トリメトキシ-1(4H)-ナフタレノン: V-e の合成)

実施例 1 の工程 1, 2 と同様に反応を行ない、化合物 II-1 (参考例 1) と化合物 III-e (参考例 7) より目的とするジケトン V-e を得る。

融点: 152 - 153 °C (メタノール)

$^1\text{H-NMR}$: δ (CDCl_3) 3.26 (3H, s) 3.41 (3H, s) 3.86 (3H, s) 3.87 (3H, s) 3.91 (3H, s) 3.93 (3H, s) 5.44 (1H, br. s) 6.87 - 6.90 (2H, m) 7.08 (2H, d, $J = 0.4$ Hz) 7.38 - 7.63 (4H, m) 7.83 (2H, d, $J = 7.0$ Hz).

工程 2 (化合物 : I-e の合成)

実施例 1 の工程 3 と同様に反応を行ない、前記化合物 V-e より目的とする化合物 I-e を得る。

融点: 139 - 140 °C (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

$^1\text{H-NMR}$: δ (CDCl_3) 2.71 (3H, s) 3.24 (3H, s) 3.83 (3H, s) 3.89 (3H, s) 3.91 (3H, s) 4.06 (3H, s) 6.78 - 6.83 (3H, m) 7.34 - 7.68 (5H, m) 7.41 (1H, s) 12.44 (1H, s).

IR : ν (nujol) 1727, 1598, 1573, 1509, 1486, 1409, 1213, 1125, 1049, 1022 cm^{-1} .

元素分析 : ($\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{O}_9$)

計算値 : C 67.66%, H 5.30%

測定値 : C 67.62%, H 5.39%

実施例 6

1-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-ヒドロキシ-3-(4-メトキシベンゾイル)-2-(メトキシカルボニル)-6,7,8-トリメトキシナフタレン : I-f の合成

工程 1 (4-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-ヒドロキシ-2-(4-メトキシベンゾイル)-3-(メトキシカルボニル)-5,6,7-トリメトキシ-1(4H)-ナフタレン : V-f の合成)

実施例 1 の工程 1, 2 と同様に反応を行ない、化合物 II-1 (参考例 1) と化合物 III-f (参考例 8) より目的とするジケトン V-f を得る。

融点: 134 - 136 °C (メタノール)

$^1\text{H-NMR}$: δ (CDCl_3) 3.26 (3H, s) 3.41 (3H, s) 3.85 (3H, s) 3.86 (6H, s) 3.91 (3H, s) 3.93 (3H, s) 5.44 (1H, s) 6.78 - 6.95 (4H, m) 7.06 (1H, d, $J = 1.8$ Hz) 7.47 (1H, s) 7.80 (2H, d, $J = 8.8$ Hz).

工程 2 (化合物 : I-f の合成)

実施例 1 の工程 3 と同様に反応を行ない、前記化合物 V-f より目的とする化合物 I-f を得る。

融点: 151 - 152 °C (塩化メチレン-イソプロピルエーテル)

$^1\text{H-NMR}$: δ (CDCl_3) 2.83 (3H, s) 3.24 (3H, s) 3.83 (6H, s) 3.90 (3H, s) 3.91 (3H, s) 4.05 (3H, s) 6.80 - 6.93 (5H, m) 7.66 (2H, d, $J = 6.9$ Hz) 7.71 (1H, s) 11.97 (1H, s).

IR: ν (CHCl_3) 1738, 1713, 1600, 1510, 1461, 1412, 1168, 1055, 1028 cm^{-1} .

元素分析: ($\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{O}_{10}$)

計算値: C 66.19%, H 5.38%

測定値: C 66.46%, H 5.48%

実施例 7

1-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-ヒドロキシ-3-(3-メトキシベンゾイル)-2-(メトキシカルボニル)-6,7,8-トリメトキシナフタレン: I-g の合成

工程 1 (4-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-ヒドロキシ-2-(3-メトキシベンゾイル)-3-(メトキシカルボニル)-5,6,7-トリメトキシ-1(4H)-ナフタレン: V-g の合成)

実施例 1 の工程 1, 2 と同様に反応を行ない、化合物 II-1 (参考例 1) と化合物 III-g (参考例 9) より目的とするジケトン V-g を得る。

融点: 146 - 148 °C (メタノール)

$^1\text{H-NMR}$: δ (CDCl_3) 3.26 (3H, s) 3.42 (3H, s) 3.81 (3H, s) 3.86 (3H,

s) 3.87 (3H, s) 3.91 (3H, s) 3.93 (3H, s) 5.43 (1H, br. s) 6.77 - 6.91 (2H, m) 7.06 - 7.14 (2H, m) 7.25 - 7.44 (3H, m) 7.47 (1H, s).

工程 2 (化合物 : I-g の合成)

実施例 1 の工程 3 と同様に反応を行ない、前記化合物 V-g より目的とする化合物 I-g を得る。

融点: 119 - 121 °C (イソプロピルエーテル)

$^1\text{H-NMR}$: δ (CDCl_3) 2.77 (3H, s) 3.24 (3H, s) 3.83 (6H, s) 3.89 (3H, s) 3.91 (3H, s) 4.06 (3H, s) 6.77 - 6.85 (3H, m) 7.00 - 7.07 (1H, m) 7.16 - 7.34 (3H, m) 7.74 (1H, s) 12.41 (1H, s).

IR: ν (CHCl_3) 1738, 1711, 1598, 1581, 1511, 1487, 1460, 1410, 1130, 1055 cm^{-1} .

元素分析: ($\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{O}_{10}$)

計算値: C 66.19%, H 5.38%

測定値: C 66.14%, H 5.40%

実施例 8

1-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-ヒドロキシ-3-(2-メトキシベンゾイル)-2-(メトキシカルボニル)-6,7,8-トリメトキシナフタレン: I-h の合成

工程 1 (4-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-ヒドロキシ-2-(4-メトキシベンゾイル)-3-(メトキシカルボニル)-5,6,7-トリメトキシ-1(4H)-ナフタレン: V-h の合成)

実施例 1 の工程 1, 2 と同様に反応を行ない、化合物 II-1 (参考例 1) と化合物 III-h (参考例 10) より目的とするジケトン V-h を得る。

融点: 168 - 169 °C (メタノール)

$^1\text{H-NMR}$: δ (CDCl_3) 3.24 (3H, s) 3.45 (3H, s) 3.63 (3H, s) 3.84 (3H, s) 3.86 (3H, s) 3.91 (3H, s) 3.94 (3H, s) 5.36 (1H, s) 6.72 - 6.

84 (2H, m) 6.92 (1H, d, $J = 8.0$ Hz) 7.01 - 7.14 (2H, m) 7.48 (1H, s) 7.46 - 7.56 (1H, m) 7.95 (1H, dd, $J = 7.8$ Hz, 1.8 Hz).

工程 2 (化合物 : I-h の合成)

実施例 1 の工程 3 と同様に反応を行ない、前記化合物 V-h より目的とする化合物 I-h を得る。

融点: 183 - 184 °C (塩化メチレン-イソプロピルエーテル)

$^1\text{H-NMR}$: δ (CDCl_3) 2.70 (3H, s) 3.23 (3H, s) 3.78 (3H, s) 3.80 (3H, s) 3.87 (3H, s) 3.91 (3H, s) 4.06 (3H, s) 6.76 (3H, br. s) 6.84 - 7.00 (2H, m) 7.27 - 7.43 (2H, m) 7.78 (1H, s) 13.68 (1H, s).

IR: ν (CHCl_3) 1738, 1714, 1601, 1582, 1514, 1490, 1463, 1412, 1135, 1058 cm^{-1} .

元素分析: ($\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{O}_{10}$)

計算値: C 66.19%, H 5.38%

測定値: C 66.30%, H 5.44%

実施例 9

1-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-ヒドロキシ-2-(メトキシカルボニル)-3-(2-メチルベンゾイル)-6,7,8-トリメトキシナフタレン : I-i の合成

工程 1 (4-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-ヒドロキシ-3-(メトキシカルボニル)-2-(2-メチルベンゾイル)-5,6,7-トリメトキシ-1(4H)-ナフタレン : V-i の合成)

実施例 1 の工程 1, 2 と同様に反応を行ない、化合物 II-1 (参考例 1) と化合物 III-i (参考例 11) より目的とするジケトン V-i を得る。

融点: 137 - 140 °C (メタノール)

$^1\text{H-NMR}$: δ (CDCl_3) 2.63 (3H, s) 3.25 (3H, s) 3.47 (3H, s) 3.70 (3H, s) 3.86 (6H, s) 3.90 (3H, s) 3.91 (3H, s) 5.39 (1H, br. s) 6.77

- 6.87 (2H, m) 6.99 - 7.54 (6H, m).

工程 2 (化合物 : I-i の合成)

実施例 1 の工程 3 と同様に反応を行ない、前記化合物 V-i より目的とする化合物 I-i を得る。

融点: 159 - 160 °C (塩化メチレン-イソプロピルエーテル)

¹H-NMR : δ (CDCl₃) 2.40 (3H, s) 2.65 (3H, s) 3.23 (3H, s) 3.81 (3H, s) 3.87 (3H, s) 3.91 (3H, s) 4.06 (3H, s) 6.77 (3H, br. s) 7.08 - 7.35 (4H, m) 7.77 (1H, s) 13.57 (1H, s).

IR : ν (CHCl₃) 1740, 1712, 1604, 1583, 1514, 1489, 1462, 1411, 1138, 1056 cm⁻¹.

元素分析 : (C₃₁H₃₀O₉)

計算値 : C 68.12%, H 5.53%

測定値 : C 68.03%, H 5.52%.

実施例 10

1-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-ヒドロキシ-2-(メトキシカルボニル)-6,7-メチレンジオキシ-3-[4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]ナフタレン : I-j の合成

工程 1 (4-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-ヒドロキシ-3-(メトキシカルボニル)-6,7-メチレンジオキシ-2-[4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-1(4H)-ナフタレノン : V-j の合成)

実施例 1 の工程 1, 2 と同様に反応を行ない、化合物 II-2 (参考例 2) と化合物 III-a (参考例 3) より目的とするジケトン V-j を得る。

¹H-NMR : δ (CDCl₃) 3.43 (3H, s) 3.86 (3H, s) 3.90 (3H, s) 5.35 (1H, s) 6.00 (1H, s) 6.04 (1H, s) 6.82 - 6.99 (3H, m) 7.03 (1H, s) 7.41 (1H, s) 7.75 (2H, d, J = 8.2 Hz) 8.00 (2H, d, J = 8.2 Hz).

【0057】

工程 2 (化合物 : I-j の合成)

実施例 1 の工程 3 と同様に反応を行ない、前記化合物 V-j より目的とする化合物 I-j を得る。

融点: 208 - 209 °C (塩化メチレン-メタノール)

¹H-NMR : δ (CDCl₃) 2.76 (3H, s) 3.83 (3H, s) 3.93 (3H, s) 6.11 (2H, s) 6.72 (1H, d, J = 1.8 Hz) 6.79 (1H, dd, J = 8.2 Hz, 1.8 Hz) 6.88 (1H, s) 6.92 (1H, d, J = 8.2 Hz) 7.66 (1H, d, J = 8.4 Hz) 7.74 (1H, d, J = 8.4 Hz) 7.84 (1H, s) 12.40 (1H, s).

IR : ν (CHCl₃) 1732, 1713, 1620, 1586, 1515, 1460, 1321, 1240, 1173, 1135, 1039 cm⁻¹.

元素分析 : (C₂₉H₂₁F₃O₈)

計算値 : C 62.82%, H 3.82%, F 10.28%

測定値 : C 62.53%, H 3.93%, F 10.20%

実施例 11

3-(シクロヘキサンカルボニル)-1-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-ヒドロキシ-2-(メトキシカルボニル)-6,7,8-トリメトキシナフタレン : I-k の合成

工程 1 (2-(シクロヘキサンカルボニル)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-ヒドロキシ-3-(メトキシカルボニル)-5,6,7-トリメトキシ-1(4H)-ナフタレノン : V-k の合成)

実施例 1 の工程 1, 2 と同様に反応を行なったのちシリカゲルクロマトグラフィー精製及び結晶化を行なって、化合物 II-1 (参考例 1) と化合物 III-k (参考例 12) より目的とするジケトン V-k を得る。

融点: 173 - 174 °C (塩化メチレン-メタノール)

$^1\text{H-NMR}$: δ (CDCl_3) 1.04 - 2.08 (10H, m) 2.63 - 2.82 (1H, m) 3.22 (3H, s) 3.66 (3H, s) 3.82 (3H, s) 3.84 (3H, s) 3.89 (3H, s) 3.97 (3H, s) 5.29 (1H, s) 6.77 (2H, br. s) 6.93 (1H, s) 7.49 (1H, s).

工程 2 (化合物 : I-k の合成)

実施例 1 の工程 3 と同様に反応を行ない、前記化合物 V-k より目的とする化合物 I-k を得る。

融点 : 150 - 151 °C (塩化メチレン-メタノール)

$^1\text{H-NMR}$: δ (CDCl_3) 1.15 - 1.90 (10H, m) 2.70 - 2.90 (1H, m) 3.24 (3H, s) 3.44 (3H, s) 3.86 (3H, s) 3.89 (3H, s) 3.93 (3H, s) 4.03 (3H, s) 6.81 - 6.87 (3H, m) 7.71 (1H, s) 13.99 (1H, s).

IR: ν (Nujol) 1714, 1606, 1580, 1516, 1489, 1410, 1240, 1197, 1142, 1107, 1063, 1027, 1004 cm^{-1} .

元素分析 : ($\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{O}_9$)

計算値 : C 66.90%, H 6.36%

測定値 : C 66.82%, H 6.38%

実施例 12

1-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-(2-エチル-1-オキソブチル)-4-ヒドロキシ-2-(メトキシカルボニル)-6,7,8-トリメトキシナフタレン : I-1 の合成

工程 1 (4-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-(2-エチル-1-オキソブチル)-4-ヒドロキシ-3-(メトキシカルボニル)-5,6,7-トリメトキシ-1(4H)-ナフタレノン : V-1 の合成)

実施例 11 の工程 1 と同様に反応を行ない、化合物 II-1 (参考例 1) と化合物 III-1 (参考例 13) より目的とするジケトン V-1 を得る。

融点 : 115 - 116 °C (塩化メチレン-メタノール)

$^1\text{H-NMR}$: δ (CDCl_3) 0.91 (3H, t, $J = 7.4$ Hz) 0.93 (3H, t, $J = 7.4$ Hz) 1.40 - 1.82 (4H, m) 2.85 - 2.99 (1H, m) 3.22 (3H, s) 3.68 (3H, s) 3.82 (3H, s) 3.85 (3H, s) 3.90 (3H, s) 3.97 (3H, s) 5.29 (1H, br. s) 6.70 - 6.82 (2H, m) 6.91 (1H, d, $J = 1.6$ Hz) 7.50 (1H, s).

工程 2 (化合物 : I-1 の合成)

実施例 1 の工程 3 と同様に反応を行ない、前記化合物 V-1 より目的とする化合物 I-1 を得る。

融点 : 113 - 115 °C (アセトン-n-ヘキサン)

$^1\text{H-NMR}$: δ (CDCl_3) 0.82 (3H, t, $J = 8$ Hz) 0.83 (3H, t, $J = 8$ Hz) 1.42 - 1.60 (2H, m) 1.64 - 1.81 (2H, m) 2.78 - 2.90 (1H, m) 3.24 (3H, s) 3.42 (3H, s) 3.86 (3H, s) 3.89 (3H, s) 3.93 (3H, s) 4.03 (3H, s) 6.81 - 6.87 (3H, m) 7.72 (1H, s) 14.18 (1H, s)

IR: ν (CHCl_3) 1730, 1606, 1575, 1523, 1490, 1463, 1412, 1137, 1062, 1029 cm^{-1}

元素分析: ($\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{O}_9$)

計算値: C 66.14%, H 6.51%

測定値: C 66.11%, H 6.60%

実施例 13

1-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-(3-エチル-1-オキソペンチル)-4-ヒドロキシ-2-(メトキシカルボニル)-6,7,8-トリメトキシナフタレン : I-m の合成

工程 1 (4-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-(3-エチル-1-オキソペンチル)-4-ヒドロキシ-3-(メトキシカルボニル)-5,6,7-トリメトキシ-1(4H)-ナフタレノン : V-m の合成)

実施例 11 の工程 1 と同様に反応を行ない、化合物 II-1 (参考例 1)

と化合物 III-m (参考例 14) より目的とするジケトン V-m を得る。

融点 : 141 - 142 °C (塩化メチレン-メタノール)

$^1\text{H-NMR}$: δ (CDCl_3) 0.86 (3H, t, $J = 7.4$ Hz) 0.88 (3H, t, $J = 7.4$ Hz) 1.28 - 1.44 (4H, m) 1.82 - 1.99 (1H, m) 2.62 - 2.83 (2H, m) 3.22 (3H, s) 3.67 (3H, s) 3.83 (3H, s) 3.84 (3H, s) 3.89 (3H, s) 3.96 (3H, s) 5.29 (1H, s) 6.68 - 6.80 (2H, m) 6.96 (1H, d, $J = 1.8$ Hz) 7.49 (1H, s).

工程 2 (化合物 : I-m の合成)

実施例 1 の工程 3 と同様に反応を行ない、前記化合物 V-m より目的とする化合物 I-m を得る。

融点 : 128.5 - 129.5 °C (塩化メチレン-メタノール)

$^1\text{H-NMR}$: δ (CDCl_3) 0.83 (6H, t, $J = 7$ Hz) 1.20 - 1.42 (4H, m) 1.96 - 2.12 (1H, m) 2.73 (2H, d, $J = 6\text{Hz}$) 3.25 (3H, s) 3.44 (3H, s) 3.86 (3H, s) 3.89 (3H, s) 3.93 (3H, s) 4.04 (3H, s) 6.78 - 6.90 (3H, m) 7.73 (1H, s) 14.38 (1H, s)

IR : ν (CHCl_3) 2968, 1729, 1606, 1576, 1514, 1489, 1464, 1412, 1139, 1064, 1028 cm^{-1}

元素分析 : ($\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{O}_9$)

計算値 ; C 66.65%, H 6.71%

測定値 ; C 66.62%, H 6.71%

実施例 14

実施例 1 にて製造される化合物 I-a を化合物 IV-a より直接得る合成例

工程 1 (1-(3,4-ジメトキシフェニル)-1,4-ジヒドロ-2-(メトキシカルボニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル] -6,7,8-トリメトキシ-

4-(トリメチルシリルオキシ)-1,4-エポキシナフタレン : IV-a の合成)

実施例 1 の工程 1 と同様に反応を行ない、化合物 II-1 (参考例 1) 9.00 g (25.0 mmol) と化合物 III-a (参考例 3) 7.04 g (27.5 mmol) より目的とする化合物 IV-a の粗生成物を得る。このものは精製することなく次の反応に用いる。

工程 2 (化合物 : I-a の合成)

窒素気流下、前記化合物 IV-a の粗生成物のジオキサン 100 ml 溶液に、三塩化チタン塩酸溶液 30.8 ml とメタノール 30 ml を加え、50 °C で 3 時間攪拌する。減圧下ジオキサンを留去した残渣に、酢酸エチルと水を加え、抽出する。抽出液を、1 N 塩酸、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧濃縮した残渣を 99% エタノールより結晶化を行ない目的とする化合物 I-a を 9.25 g (61.5%) 得る。

ここで得た化合物の物性は、実施例 1 で得た化合物の物性と完全に一致した。

実施例 15

1-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-ヒドロキシ-2-(メトキシカルボニル)-3-(3-メチルベンゾイル)-6,7,8-トリメトキシナフタレン : I-n の合成

工程 1 (4-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-ヒドロキシ-3-(メトキシカルボニル)-2-(3-メチルベンゾイル)-5,6,7-トリメトキシ-1(4H)-ナフタレン : V-n の合成)

実施例 1 の工程 1, 2 と同様に反応を行い、化合物 II-1 (参考例 1) と化合物 III-n (参考例 15) より目的とするジケトン V-n を得る。

融点 : 143 ~ 144 °C (メタノール)

¹H-NMR : δ (CDCl₃) 2.37(3H, s), 3.26(3H, s), 3.42(3H, s), 3.86(3H, s), 3.87(3H, s), 3.91(3H, s), 3.93(3H, s), 5.45(1H, br. s), 6.77 - 6.90(2H, m), 7.08

(1H, d, J=2.0Hz), 7.27 - 7.40(2H, m), 7.46(1H, s), 7.57 - 7.69(2H, m)

工程 2 (化合物 I-n の合成)

実施例 1 の工程 3 と同様に反応を行い、前記化合物 V-n より目的とする化合物 I-n を得る。

融点: 125 ~ 126 °C (塩化メチレン-イソプロピルエーテル)

¹H-NMR: δ (CDCl₃) 2.36(3H, s), 2.72(3H, s), 3.23(3H, s), 3.83(3H, s), 3.89(3H, s), 3.91(3H, s), 4.06(3H, s), 6.77 - 6.84(3H, m), 7.25 - 7.47(4H, m), 7.74(1H, s), 12.47(1H, s)

IR: ν (CHCl₃) 1739, 1713, 1601, 1583, 1514, 1488, 1462, 1411, 1130, 1057, 1027 cm⁻¹

元素分析: (C₃₁H₃₀O₉)

計算値; C: 68.12%, H: 5.53%

測定値; C: 67.93%, H: 5.52%

実施例 16

1-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-ヒドロキシ-2-(メトキシカルボニル)-3-(4-メチルベンゾイル)-6,7,8-トリメトキシナフタレン: I-o の合成

工程 1 (4-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-ヒドロキシ-3-(メトキシカルボニル)-2-(4-メチルベンゾイル)-5,6,7-トリメトキシ-1(4H)-ナフタレン: V-o の合成)

実施例 1 の工程 1, 2 と同様に反応を行い、化合物 II-1 (参考例 1) と化合物 III-o (参考例 16) より目的とするジケトン V-o を得る。

融点: 107 ~ 110 °C (メタノール)

¹H-NMR: δ (CDCl₃) 2.40(3H, s), 3.27(3H, s), 3.42(3H, s), 3.87(6H, s), 3.92(3H, s), 3.94(3H, s), 5.45(1H, br. s), 6.78 - 6.92(2H, m), 7.07(1H, d, J=1.6 Hz), 7.24(2H, d, J=8.0Hz), 7.48(1H, s), 7.73(2H, d, J=8.0Hz)

工程 2 (化合物 I-o の合成)

実施例 1 の工程 3 と同様に反応を行い、前記化合物 V-o より目的とする化合物 I-o を得る。

融点 : 165 ~ 167 °C (塩化メチレン-メタノール)

¹H-NMR : δ (CDCl₃) 2.37(3H, s), 2.76(3H, s), 3.24(3H, s), 3.83(3H, s), 3.89(3H, s), 3.91(3H, s), 4.06(3H, s), 6.78 - 6.86(3H, m), 7.20(2H, d, J=8.0Hz), 7.55(2H, d, J=8.0Hz), 7.73(1H, s), 12.26(1H, s)

IR : ν (CHCl₃) 1739, 1713, 1605, 1585, 1514, 1489, 1464, 1411, 1131, 1056 cm⁻¹

元素分析 : (C₃₁H₃₀O₉)

計算値 : C:68.12%, H:5.53%

測定値 : C:68.31%, H:5.61%

実施例 17

3-(3,4-ジクロロベンゾイル)-1-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-ヒドロキシ-2-(メトキシカルボニル)-6,7,8-トリメトキシナフタレン : I-p の合成

工程 1 (2-(3,4-ジクロロベンゾイル)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-ヒドロキシ-3-(メトキシカルボニル)-5,6,7-トリメトキシ-1(4H)-ナフタレノン : V-p の合成)

実施例 1 の工程 1, 2 と同様に反応を行い、化合物 II-1 (参考例 1) と化合物 III-p (参考例 17) より目的とするジケトン V-p を得る。

融点 : 160 ~ 161 °C (メタノール)

¹H-NMR : δ (CDCl₃) 3.25(3H, s), 3.50(3H, s), 3.86(3H, s), 3.87(3H, s), 3.92(3H, s), 3.94(3H, s), 5.38(1H, br. s), 6.81(2H, s), 7.07(1H, s), 7.44(1H, s), 7.52(1H, d, J=8.2Hz), 7.63(1H, dd, J=8.2Hz, 2.0Hz), 7.90(1H, d, J=2.0Hz)

工程 2 (化合物 I-p の合成)

実施例 1 の工程 3 と同様に反応を行い、前記化合物 V-p より目的とする化合物 I-p を得る。

融点 : 139 ~ 141 °C (メタノール)

$^1\text{H-NMR}$: δ (CDCl_3) 2.82(3H, s), 3.27(3H, s), 3.84(3H, s), 3.90(3H, s), 3.92(3H, s), 4.06(3H, s), 6.74 - 6.86(3H, m), 7.48(2H, s), 7.73(2H, s)

IR : ν (CHCl_3) 1735, 1710, 1603, 1583, 1513, 1487, 1461, 1434, 1412, 1372, 1306, 1283, 1237, 1131, 1056, 1029 cm^{-1}

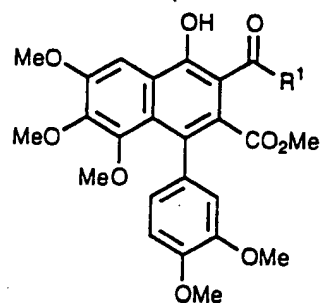
元素分析 : ($\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{O}_9$)

計算値 : C:59.91%, H:4.36%, Cl:11.79%

測定値 : C:59.88%, H:4.43%, Cl:11.66%

上記実施例によって得られた化合物を以下の表にまとめる。

表 1



(实施例 1) l - a; $R^1 =$

(实施例 7)

g; $R^1 =$

(实施例 2) b; $R^1 =$

(实施例 8)

h; $R^1 =$

(实施例 3) c; $R^1 =$

(实施例 9)

i; $R^1 =$

(实施例 4) d; $R^1 =$

(实施例 11)

k; $R^1 =$

(实施例 5) e; $R^1 =$

(实施例 12)

l; $R^1 = -CHEt_2$

(实施例 6) f; $R^1 =$

(实施例 13)

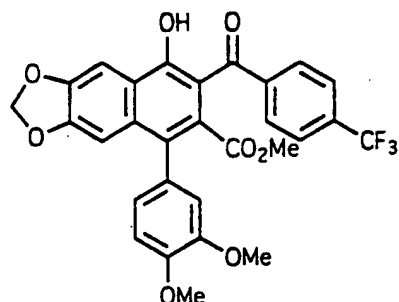
m; $R^1 = -CH_2CHEt_2$

(实施例 15) n; $R^1 =$

(实施例 16) o; $R^1 =$

(实施例 17) p; $R^1 =$

表 2



(実施例 10) Hj

発明の効果

本発明方法により、リグナン類縁体を効率よく合成できる。特にアリールケトン鎖を有するリグナン類縁体を合成する場合には、位置選択性良く反応が進み、工業的製法としても有用である。

次に、各試験例を示す。実施例 1 及び実施例 2 により得られた化合物について試験した。

試験例 1LDLの酸化変性に対する抑制作用

(試験および評価方法)

プロシーディングス オブ ザ ナショナル アカデミー オブ サイエンス ユーエスエイ (Proc. Natl. Acad. Sci. U S A) の第 84 巻、5928 頁(1987 年)に記載の北らの方法に従って、以下のように行った。

まず、0.5% コレステロール含有飼料を 3 週間摂取させたニュージーランドホワイトウサギの血液より LDL を分離し、リン酸緩衝化生理食塩水溶液(最終 LDL 濃度 0.2 mg 蛋白質/ml)を調製した。これに、各被験

化合物のエタノール溶液を加えた後、更に硫酸銅(最終 Cu^{2+} 濃度 $0.5 \mu\text{M}$)を加えて 37°C で24時間インキュベートした。

インキュベーション後の各溶液について、過酸化脂質含量をチオバルビツール酸反応物質(TBA反応物質)として測定し、化合物濃度とLDL酸化変性抑制率の回帰直線から50%抑制濃度(IC_{50})を求めた。尚、TBA反応物質の定量は、インキュベーション後の溶液からタンパク質を除いた上澄み液中のTBA反応物質を、TBA法により測定した。

結果を以下の表3に示す。

本発明の方法によって得られる化合物の IC_{50} は $10 \mu\text{M}$ 以下であり、従ってLDLに対して強い抗酸化作用を有していると言える。

試験例2

コレステロール低下作用

(試験および評価方法)

ICR系雄性マウス(体重 $30 \sim 40\text{g}$)に、被験化合物を0.12%添加(対照群は無添加)した1%コレステロール及び0.5%コール酸ナトリウム含有飼料を7日間自由摂取させた後、採血し、血清の総コレステロール量をクリニカル ケミストリー(Clin. Chem.)の第20巻、第470頁(1974年)に記載のアライン(Allain)の方法により測定した。

また、VLDLコレステロールおよびLDLコレステロールの総量は、総コレステロール量から、HDLコレステロール量を差し引いて算出した。HDLコレステロール量は、クリニカル ケミストリー(Clin. Chem.)の第24巻、第2180頁(1978年)に記載のアッシュ(Ash)とヘンツェル(Hentschel)らの方法に従って測定した。

被験化合物のコレステロール低下作用は、次式により求めたコレステロール低下率により評価した。

総コレステロール低下率

$$= \left(1 - \frac{(\text{被験化合物投与群の総コレステロール量})}{(\text{対照群の総コレステロール量})} \right) \times 100$$

(VLDL+LDL) コレステロール低下率

$$= \left(1 - \frac{(\text{被験化合物投与群の(VLDL+LDL)コレステロール量})}{(\text{対照群の(VLDL+LDL)コレステロール量})} \right) \times 100$$

結果を以下の表 3 に示す。

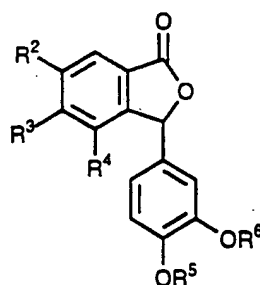
表 3

実施例	LDL酸化抑制	総コレステロール	(VLDL+LDL)コレステロ
番号	IC ₅₀ (μM)	低下率(%)	ール低下率(%)
1	1. 5 2	2 2	6 1
2	1. 4 2	2 8	7 4

いずれの化合物も、(VLDL+LDL)コレステロールの優れた低下作用を有しかつHDLコレステロールの減少を示さなかったことから、本発明により得られる化合物は強力な選択的コレステロール低下作用を有すると言える。

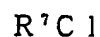
請 求 の 範 囲

1. 式(II):

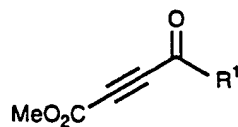


(II)

[式中、 R^2 及び R^3 は個別に低級アルコキシ基であるか、又は R^2 及び R^3 は一緒になってアルキレンジオキシ基を形成するものであり、
 R^4 は低級アルコキシ基又は水素であり、
 R^5 及び R^6 は個別に低級アルキル基である]
 で示されるラクトン化合物を塩基の存在下に式：



[式中、 R^7 はトリ低級アルキルシリル基である]
 で示される化合物と反応させ、次に得られた化合物に式(III)：

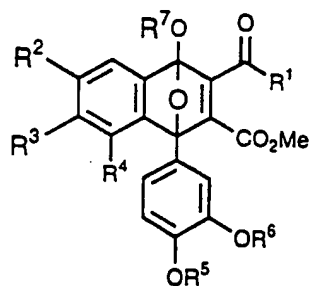


(III)

[式中、 R^1 はアルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキル低級アル

キル基、アラルキル基、又は置換基を有してもよいアリール基である]

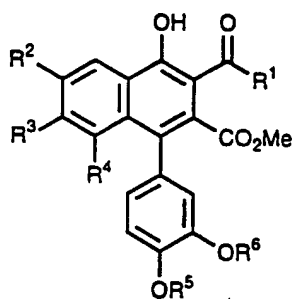
で示されるアセチレン化合物を付加させて式(IV)：



(IV)

[式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶及びR⁷は前記と同意義である]

で示される化合物を得、これを還元して式(I)：



(I)

[式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵及びR⁶は前記と同意義である]

で示される化合物を製造する方法。

2. 式(IV)で示される化合物中のトリ低級アルキルシリルオキシ基：O R⁷を脱保護し、次いで得られた化合物を還元して式(I)で示される化合

物を製造することを特徴とする請求項1に記載の方法。

3. 該還元を酸の存在下、金属又は金属塩を用いて行うことを特徴とする請求項1又は請求項2に記載の方法。

4. R^1 が(1) C_1-C_6 アルキル、(2) C_5-C_7 シクロアルキル、(3) C_5-C_7 シクロアルキル C_1-C_6 アルキル、又は(4)ハロゲン、トリハロメチル、低級アルコキシもしくは低級アルキルによって一置換又は二置換されていてもよいフェニル基である請求項1又は請求項2に記載の方法。

5. R^1 がハロゲン、トリハロメチル、低級アルコキシもしくは低級アルキルによって一置換されているフェニル基である請求項4に記載の方法。

6. R^2 、 R^3 及び R^4 がメトキシ基である請求項1から請求項5までのいずれかに記載の方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP94/00612

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁵ C07C69/94, C07C67/347

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁵ C07C69/94, C07C67/343-7

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, A, 3-72422 (Tanabe Seiyaku Co., Ltd.), March 27, 1991 (27. 03. 91), (Family: none)	1-6
A	JP, A, 3-157351 (Tanabe Seiyaku Co., Ltd.), July 5, 1991 (05. 07. 91), (Family: none)	1-6
P	JP, A, 5-310634 (Shionogi & Co., Ltd.), November 22, 1993 (22. 11. 93) & WO, A, 9308155	1-6

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

June 6, 1994 (06. 06. 94)

Date of mailing of the international search report

June 28, 1994 (28. 06. 94)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁸ C07C69/94, C07C67/347

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁸ C07C69/94, C07C67/343-7

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, A, 3-72422 (田辺製薬株式会社), 27. 3月. 1991 (27. 03. 91) (ファミリーなし)	1-6
A	JP, A, 3-157351 (田辺製薬株式会社), 5. 7月. 1991 (05. 07. 91) (ファミリーなし)	1-6
P	JP, A, 5-310634 (塩野製薬株式会社), 22. 11月. 1993 (22. 11. 93) & WO, A, 9308155	1-6

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日

若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献

(理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日

の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と
矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のため
に引用するもの「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規
性又は進歩性がないと考えられるもの「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文
献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性
がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

06. 06. 94

国際調査報告の発送日

28.06.94

名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

藤村 善一

4H 9279

電話番号 03-3581-1101 内線 3443